

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER

88-023280/04

SECONDARY ACCESSION

C88-010291

TITLE

New 11-isopropenyl-phenyl-4,9-oestradiene
derivs. - useful as anti-progestational and
anti-glucocorticoid agents

DERWENT CLASSES

B01

PATENT ASSIGNEE

(SCHD) SCHERING AG

INVENTORS

NIFF G, OTTO E, WICHERT R, BEIER S, ECKARD O,
ELGER W, GUNTER N, HENDERSON D, WIECHERT R

86.07.25 86DE-3625315

PRIORITY

23 patent(s) 26 country(s)

NUMBERS

EP-254670 A 88.01.27 * (8804) G 12p

PUBLICATION DETAILS

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL

SE

DE3625315 A 88.01.28 (8805)

AU8776218 A 88.01.28 (8812)

JP63035594 A 88.02.16 (8812)

HUT044272 T 88.02.29 (8813)

NO8703117 A 88.02.22 (8813)

DK8703871 A 88.01.26 (8816)

FI8703001 A 88.01.26 (8818)

ZA8705518 A 88.01.29 (8818)

NO8800742 A 88.05.09 (8824)

PT--85385 A 88.07.29 (8835)

US4814327 A 89.03.21 (8914) 8p

DD-263532 A 89.01.04 (8923)

CN8705307 A 88.05.11 (8925)

EP-254670 B 89.11.15 (8946) G

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL

SE

DE3760995 G 89.12.21 (9001)

ES2014034 B 90.06.16 (9029)

FI9103387 A 91.07.12 (9139)

CA1289944 C 91.10.01 (9146)

IL--83301 A 91.09.16 (9205)

US5089488 A 92.02.18 (9210)

CN1026324 C 94.10.26 (9542)

C07J-001/00

JP96022871 B2 96.03.06 (9614) 11p

C07J-001/00

Based on JP63035594

CITATIONS

FR2377418; WO8303039

WO 8303039

APPLICATION DETAILS

87EP-730078 87.07.13

86DE-3625315 86.07.25

87JP-180200 87.07.21

87ZA-005518 87.07.27

87US-077359 87.07.27

90US-596616 90.10.11

87CN-105307 87.07.23

87JP-180200 87.07.21

MAIN INT'L CLASS.

C07J-001/00

SECONDARY INT'L. CLASS.

A61K-031/56 A61K-031/565 C07C-041/00

C07J-041/00 C07J-051/00 C07J-053/00

C07J-075/00

ABSTRACT

EP-254670 A

11beta-(4-Isopropenylphenyl)-4,9-oestradiene derivs. of formula (I) are new: X = O or NOH; R1 = H or Me; R2 = H or 1-10C acyl; R3 = H, CH2CN, (CH2)nCH2Z, CH=CH(CH2)mZ or C=CY; n = 0-5; m = 1-4; Z = H or OR4; R4 = H, 1-4C alkyl or 1-4C alkanoyl; Y = H, Cl, F, I, Br, 1-4C alkyl, 1-4C hydroxyalkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl or (1-4C)acyloxy(1-4C)alkyl.

USE - (I) are (a) antiprogestational agents (progesterone antagonists) useful for inducing abortion, as post-coital contraceptives, for correcting hormonal imbalance and for inducing menstruation or labour, and (b) antiglucocorticoid agents useful for treating glaucoma, Cushing's syndrome, obesity, arteriosclerosis, hypertension, osteoporosis, diabetes and insomnia. (0/0)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 254 670

A1

7157

②

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

② Anmeldenummer: 87730078.0

③ Int. Cl. 4: C 07 J 1/00

② Anmeldetag: 13.07.87

A 61 K 31/565, C 07 J 41/00

④ Priorität: 25.07.86 DE 3625315

Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.
Petzower Strasse 8a.
D-1000 Berlin 39 (DE)

⑤ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.01.88 Patentblatt 88/04

Günter, Neef, Dr.
Darmstädter Strasse 9
D-1000 Berlin 15 (DE)

⑥ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Beier, Sybille, Dr.
Uhlandstrasse 121.
D-1000 Berlin 31 (DE)

⑦ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

Eiger, Walter, Dr.
Schorlemer Allee 12B
D-1000 Berlin 33 (DE)

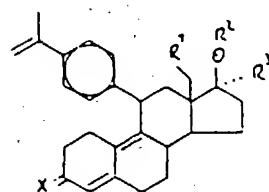
⑧ Erfinder: Eckard, Ottow, Dr.
Sonnenallee 124
D-1000 Berlin 44 (DE)

Henderson, David, Dr.
Jahnstrasse 17
D-1000 Berlin 28 (DE)

⑨ 11beta-(4-Isopropenylphenyl)-estra-4,9-diene, deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

⑩ Es werden neue 11beta-(4-Isopropenylphenyl)-estra-4,9-diene der allgemeinen Formel I

und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest bedeutet, stehen. Die Verbindungen besitzen antigestagene Wirksamkeit.



(I)

beschrieben, worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyliminogruppierung

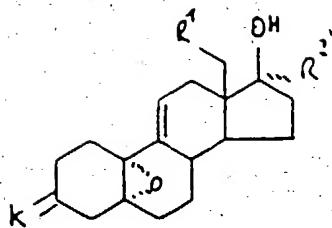
N-OH

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.

R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, -CH₂-n-CH₂Z, -CH=CH-(CH₂)_mZ oder -C=C-Y mit n = 0 bis 5

EP 0 254 670 A1

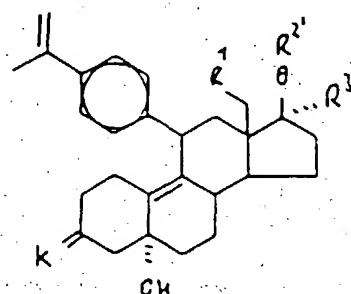


(III)

(Deutsche Offenlegungsschrift DE 33 47 126 A 1) worin R¹ und K die oben angegebene Bedeutung haben, wobei K insbesondere eine Form des Ketals, Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims darstellt, und R³ ein Wasserstoffatom oder -C=C-(CH₂)_m-OU mit m = 1 bis 4 und U in der Bedeutung einer säureablen Hydroxylschutzgruppe darstellt.

Die Einführung des 11β-(4-Isopropenylphenyl)-restes unter Ausbildung des Δ⁹, 10-5α-Hydroxy-Strukturelements erfolgt in Analogie zu den in den europäischen Patentanmeldungen Publikations-Nr. 57.115 und 110.434 angegebenen Verfahren durch Cu(I)-katalysierte Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Arylmagnesiumhalogenid (Tetrahedron Letters 1979, 2051) oder durch Umsetzung des entsprechenden Homo- oder Heterocuprats des Typs Ar₂CuLi bzw. Ar₂Cu(CN)Li (J. Amer. Chem. Soc. 103, (1981) 7672).

Die - gegebenenfalls nach Umwandlung des C-17-Substituenten R³ in das C-17-Substitutionsmuster der letztlich gewünschten Bedeutung von R² und R³ im Endprodukt der allgemeinen Formel I - erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin R¹ und K die oben angegebene Bedeutung haben, R² und R³ die gleiche Bedeutung haben wie R² und R³, wobei vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind, werden anschließend zur selektiven Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung und zur gleichzeitigen Entfernung vorhandener Schutzgruppen mit Säure oder einem sauren Ionenaustauscher behandelt. Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäßrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfinsäure, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken lässt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0°C bis 100°C abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

Die in den allgemeinen Formeln II und III von K und R³ bzw. von K und R³ umfassenen Schutzgruppen sind im sauren Milieu leicht abspaltbare Gruppen, z.B. die Ethyldioxoketal-, Ethyldithioketal-, 2,2-Dimethyltrime-thyldioxoketal-, Hydroximino-, Methoxyimino-, Tetrahydropyran-, Methoxymethyl oder Methoxyethylgruppe.

Die Substitution des R³-Wasserstoffatoms durch die anderen für R³ angegebenen Reste erfolgt nach den üblichen Verfahren des C-17-Seitenkettenaufbaus durch nucleophile Addition an das durch Oppenauer-Oxidation der C-17-Hydroxyfunktion erhaltene 17-Keton und Folgereaktionen ("Terpenoids and Steroids", Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1-12).

Die nucleophile Addition von HC=CY, in der Y Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen bedeuten, erfolgt mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel MC=CY, in der Y die oben angegebene Bedeutung hat und M ein Alkalimetall darstellt.

Die metallorganische Verbindung wird durch Behandlung des entsprechenden Acetylen mit Base erzeugt. Dabei kann das Alkaliacetylid zum Beispiel durch Einwirkung von Butyl- oder Methylolithium in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Toluol auf das entsprechende Acetylen generiert werden.

Zur Herstellung der 17-Chlorethinylierung wird die metallorganische Chlorethinylierung in situ aus

1,2-Dichlorethylen und einer etherischen Alkalimetall-Lösung, wie z.B. Methyl- oder Butyllithiumlösung, gebildet und mit dem 17-Keton in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, umgesetzt.

17-Halogenethinylverbindungen können auch durch Halogenierung des entsprechenden Ethinyl-Edukts hergestellt werden (Angew. Chem. 96, 720 (1984)).

5 Die Einführung von 3-Hydroxypropin bzw. -propen in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit dem Dianion des Propargylalkohols, z.B. dem *in situ* generierten Dikaliumsalz des Propargylalkohols, zur 17-[3-Hydroxyprop-1-inyl]-17 β -hydroxyverbindung oder mit metallierten Derivaten des 3-Hydroxypropins, z.B. mit 1-Lithium-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-in-1-id, zur 17-(3-Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-inyl-17 β -hydroxyverbindung, die anschließend hydriert werden kann. Das gelingt zum Beispiel durch Hydrierung bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran oder Essigester unter Zusatz von modifizierten Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

10 Die Einführung der homologen Hydroxylalkin- und Hydroxyalkengruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

15 Die Verbindungen mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in den Hydroxy-Alkenylseitenketten entstehen durch Hydrierung der entsprechenden acetylenischen Strukturen mit einem desaktivierten Edelmetall-Katalysator (J. Fried, J.A. Edwards: *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134; H.O. House: *Modern Synthetic Reactions* 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetall-Katalysatoren kommen beispielsweise 10% Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5% Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat in Frage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

20 Die Verbindungen mit der E-konfigurierten Doppelbindung in den Alkenylseitenketten entstehen durch Reduktion der acetylenischen Strukturen in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 4245), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methylolithium (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 5085) oder Chrom(III)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Amer. Chem. Soc. 86, (1964) 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxidationsstufe.

25 Die Einführung von 3-Hydroxypropan in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit metallierten Derivaten von 3-Halogenpropanolen, wobei die Hydroxygruppe im Metallierungsschritt als Alkoholat (Tetrahedron Letters 1978, 3013) oder als geschützte Funktion vorliegt, zu der 17-(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxyverbindung bzw. zu der an der terminalen Hydroxygruppe geschützten Verbindung. Es kommen die gleichen Schutzgruppen, die oben für R³ bzw. R³′ genannt worden sind, in Frage.

30 Die Einführung der homologen Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen der 3-Halogenpropanole.

35 Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259.

40 Freie Hydroxygruppen in 17-Stellung und in den für R³ stehenden Resten können in an sich bekannter Weise verestert oder verethert werden.

45 Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Pharmaka. So verfügen sie über eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor, ohne selbst gestagene Aktivität zu besitzen. Sie sind kompetitive Antagonisten des Progesterons (Anti-Gestagene) und sind zur Auslösung von Aborten geeignet, da sie das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängen. Sie sind deshalb wertvoll und interessant im Hinblick auf ihre Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle. Sie können auch gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten, zur Menstruationsauslösung und zur Geburtseinleitung eingesetzt werden.

50 Außerdem können sie für die Behandlung von hormonabhängigen Carcinomen eingesetzt werden.

55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen auch eine antiglucocorticoide Aktivität auf und können somit auch als Arzneimittel zur Therapie corticoid-induzierter Störungen (Glaukom) sowie zur Bekämpfung von Nebenwirkungen, die bei langfristiger Behandlung mit Glucocorticoiden auftreten (Cushing-Syndrom), eingesetzt werden. Sie ermöglichen daher auch die auf eine Supersekretion der Glucocorticoide zurückzuführenden Störungen, vor allem die Adipositas, Arteriosklerose, Hypertension, Osteoporose, Diabetes sowie die Insomnie zu bekämpfen.

60 Es wurde auch gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I überraschenderweise nicht nur sehr gute antigestagene und antiglucocorticoide Wirkungen zeigen, sondern daß bei ihnen auch eine Trennung beider Effekte zu beobachten ist.

65 Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt. Die Versuche wurden an weiblichen Ratten im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert. Der Tag des Spermennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte nach der Nidation der Blasto cysten von d5 p.c. bis d7 p.c. An d9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Das Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

70 Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1+9) gelöst. Das

Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0,2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan (s.c.).

Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen soll durch Vergleich der biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindung 17-(3-Hydroxyprop-1(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on (A), dem in EP 82400025.1 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on RU 38486 (B), dem in EP 84101721.3 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-propyl)-4,9(10)-estradien-3-on (C) und dem in EP 84730147.0 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (D) gezeigt werden.

TABELLE

10

Abortivtest bei der graviden Rätte

15

Substanz	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate
		n-Abort-positiv/n-Gesamt

20

A	3,0	6/6
	1,0	6/6
	0,3	6/6

25

B	3,0	6/6
	1,0	2/4
	0,3	0/4

30

C	10,0	6/6
	3,0	6/6
	1,0	0/6

35

D	3,0	6/6
	1,0	6/6
	0,3	0/4

40

45

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß nur die erfindungsgemäße Verbindung (A) bei einer Dosis von 0,3 mg abortiv voll wirksam ist, das heißt sie ist um den Faktor 3-10 wirksamer als die Verbindungen des Standes der Technik.

50

Zur Kennzeichnung der antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Tyrosin-Aminotransferase bestimmt. Das Test-System basiert auf einer Messung der Aktivität des Leberenzyme Tyrosin Aminotransferase (TAT) in Kulturen von RHC (Rat Hepatoma Cells) Zellen. Das Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Verstoffwechselung von Tyrosin und ist sowohl in der Leber als auch in Hepatomzellen durch Glucocorticoid induzierbar. Die Aktivität ist in Rohextrakten leicht meßbar (Granner und Tomkins, (1970) Meth. Enzymol. 15, 633). Das Enzym überführt die Aminogruppe von Tyrosin auf 2-Oxo-glutarsäure. Dabei entstehen Glutaminsäure und p-Hydroxyphenylpyruvat. In alkalischer Lösung wird aus p-Hydroxyphenylpyruvat das stabile p-Hydroxybenzaldehyd gebildet, dessen Absorption bei 331 nm gemessen wird. Die TAT-Aktivität in RHC-Zellen zeigt eine dosisabhängige Induktion mit Cortisol (max. Akt. bei 10^{-6} M) oder Dexamethason (max. Akt. bei 10^{-7} M). Die Aktivität läßt sich um den Faktor 4-6 über den Basalwert stimulieren. Gleichzeitige Behandlung mit Corticoid und Antiglucocorticoid führt zu einer Abnahme der TAT-Aktivität.

55

60

Die erfindungsgemäße Verbindung (A) zeigt in diesem Test 20% der Aktivität von RU 38.486 (B), einer

65

Substanz, die als Standard anzusehen ist (7th Int. Congress of Endocrinology July 1-7., 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton).

Da die Verbindung (A) 10 mal stärker antigestagen als (B) wirksam ist, ergibt sich hiermit eine deutliche Dissoziation der antiglucocorticoide und antigestagenen Eigenschaften.

5 Eine weitere hervorstechende Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ihre im Vergleich zu den Verbindungen des Standes der Technik hohe metabolische Stabilität.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, perkutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

15 Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens(R) oder Myrij(R), Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht-wässrigen Trägern Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt werden.

20 Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten.

Eine Dosis einheit enthält etwa 1 - 100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 1 - 1000 mg pro Tag.

BEISPIEL 1

25 17-(3-Hydroxyprop-1(Z)-enyl)-17β-hydroxy-11β-(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Eine Lösung von 2.21 g (3.49 mmol) 17-[3-Tetrahydropyran-2-yl-oxy]-prop-1(Z)-enyl]-11β-(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5α, 17β-diol in 20 ml 70%iger Essigsäure wird 60 Minuten bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser, neutralisiert durch Zugabe von wässriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Durch Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 1.02 g der gewünschten Verbindung erhalten. $[\alpha]_D^{20} = 207^\circ$ (c = 0.50; CHCl_3)

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

30 a) Zu einer Suspension von 0.95 g (39 mmol) Magnesium in 10 ml absolutem (abs.) Tetrahydrofuran (THF) gibt man bei 40°C eine Lösung von 7.69 g (39 mmol) 1-Brom-4-isopropenylbenzol (Chem.Ber. 55, 1922, 3406) in 40 ml abs. THF hinzu. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums kühlte man auf +5°C und gibt 100 mg (1 mmol) Kupferchlorid zur Reaktionslösung. Man röhrt 15 Minuten nach und tropft anschließend bei 5°C eine Lösung von 2 g (3.9 mmol) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-prop-1-inyl]-5α, 10α-epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9(11)-estren-17β-ol in 20 ml abs. THF hinzu. Nach erfolgter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur ansteigen, gießt es dann in ein Gemisch aus Eiswasser/wässriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Hexan an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) chromatographiert. Man erhält 2.4 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-prop-1-inyl]-11β-(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5α, 17β-diol.

40 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.47 ppm (s, 3H, H-18); 2.15 (s, 3H, CH_3 -olefin.); 4.8 (s (breit), 1H, H-THP-ether); 5.05 und 5.4 (je s, je 1H, H-olefin.).

b) Eine Lösung von 2.35 g (3.73 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts in 37 ml Ethanol wird nach Zusatz von 2,4 ml Pyridin und 235 mg Palladium/Bariumsulfat (10% Pd) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Stillstand der Wasserstoffaufnahme filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat ein. 50 Man erhält 2.2 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-prop-1(Z)-enyl]-11β-(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5α, 17β-diol.

55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.49 ppm (s, 3H, H-18); 2.15 (s, 3H, CH_3 -olefin.); 4.8 (s (breit), 1H, H-THP-ether); 5.05 und 5.38 (je s, je 1H, H-olefin.); 5.5-5.8 (m, 2H, H-olefin. C-20 und C-21).

55 Beispiel 2

17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-17β-(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 2.5 g 17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-11β-(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5α, 17β-diol 1.28 g der gewünschten Verbindung erhalten.

60 $[\alpha]_D^{20} = 222^\circ$ (CHCl_3 , c = 0.505)

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt aus folgendem Wege:

a) Unter Schutzgas werden 13.9 g Magnesiumspäne in 175 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und nacheinander mit 0.5 ml Dibromethan und 96 g 90%-igem 1-Chlor-4-isopropenylbenzol gelöst in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch solange zum Rückfluß erhitzt.

bis die Bildung des Grignardreagenzes vollständig ist. Danach wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit 1,6 g Kupfer(I)-chlorid und anschließend langsam mit einer Lösung aus 42,5 g 5 α ,10 α -Epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9(11)-estren-17 β -ol in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, danach auf 0 °C gekühlt und mit 250 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird von der wässrigen getrennt und letztere mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Hexan / Essigester an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) chromatographiert. Es werden 29,6 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

⁵
¹⁰
¹⁵
²⁰
²⁵

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,33 ppm (s,3H, H-18); 2,13 (s,3H, CH₃-olefin.); 5,03 (s,1H,H-olefin.); 5,39 (s,1H,H-olefin.); 7,1-7,5 (m,4H,H-aromat.);

b) Unter Schutzgas werden 29 g der unter a) erhaltenen Verbindung in 600 ml absolutem Toluol gelöst und nacheinander mit 16 g Aluminiumtrisopropylat und 118 ml Cyclohexanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zum Rückfluß erhitzt und dabei ungefähr ein Drittel des Toluols per Wasserabscheider abgetrennt. Nach vollständiger Umsetzung (Dunnschichtkontrolle) wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die entstandene Suspension wird über Celite abfiltriert und der Filterrückstand gut mit Essigester nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester mehrmals nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester und Hexan chromatographiert. Es werden 23,4 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-5 α -hydroxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-17-on als weißer Schaum isoliert.

²⁵
³⁰
³⁵
⁴⁰

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,5 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4,3 (d J = 6,5 Hz,1H,H-11); 5,04 (s,1H,H-olefin.); 5,39 (s,1H,H-olefin.); 7,17 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.); 7,37 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.);
 IR (KBr): 1740 cm⁻¹ Fünfringketon

c) 5 g des unter b) erhaltenen Steroids werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander mit 17,15 g Kaliumtertiärbutylat und 5,8 ml 3-Butin-1-ol unter Schutzgas bei 0°C versetzt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, gießt es auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Den Rückstand chromatographiert man an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan. Es werden 4,2 g 17-(4-Hydroxybut-1-inyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

IR (KBr): 2220 cm⁻¹ Dreifachbindung

d) Analog der in Beispiel 1 unter b) beschriebenen Vorschrift werden 4 g der unter c) dargestellten Verbindung reduziert. Es werden 3,95 g 17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als schaumiges Rohprodukt isoliert.

⁴⁵
⁵⁰
⁵⁵
⁶⁰

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,53 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4,26 (d J = 6,5 Hz,H-11); 5,04 (s,1H,H-olefin.); 5,38 (s,1H,H-olefin.); 5,5 (m,1H,H-olefin. C-21); 5,69 (d J = 11 Hz,H-olefin. C-20); 7,1-7,45 (m,4H,H-aromat.);

Beispiel 3

17-Methoxymethyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der unter Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden 3 g 17-Methoxymethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol in 1,48 g der gewünschten Verbindung überführt.

⁴⁵
⁵⁰
⁵⁵
⁶⁰

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 3,22 (d J = 9,5 Hz, 1H,H-20); 3,43 (s,3H,CH₃-O); 3,57 (d J = 9,5 Hz,1H,H-20); 4,38 (d J = 6,5 Hz,1H,H-11); 5,06 (s,1H,H-olefin.); 5,38 (s,1H,H-olefin.); 5,77 (s,1H,H-4); 7,14 (d J = 8 Hz, 2H,H-aromat.); 7,39 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.);

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

a) Unter Schutzgas werden 15 g des unter Beispiel 2 Vorschript b) dargestellten Zwischenprodukts in 300 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei 0°C nacheinander mit 31,2 g Trimethylsulfoniumjodid und 18 g Kaliumtertiärbutylat versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat, engt sie am Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III). Es werden 13,4 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-[17(β-1')-spiro-3']-oxiran-5 α -ol als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (Pyridin-d₅): δ: 0,64 ppm (s,3H,H-18); 2,07 (s,3H,CH₃-olefin.); 2,57 (d J = 5 Hz,1H,H-20); 2,95 (d J = 5 Hz,1H,H-20); 4,36 (d J = 6 Hz,1H,H-11); 5,01 (s,1H,H-olefin.); 5,07 (s,1H,H-olefin.); 7,32 (d J = 8,5 Hz,2H,H-aromat.); 7,53 (d J = 8,5 Hz,2H, H-aromat.);

b) Unter Schutzgas werden 5 g der unter a) dargestellten Substanz in 100 ml einer 3 molaren methanolischen Natriummethylatlösung gelöst und anschließend 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach

Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat und zieht die Solventien am Vakuum ab. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan chromatographiert. Es werden 4,5 g 17-Methoxymethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

5 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 0.5 ppm (s,3H,H-18); 2.13 (s,3H,CH₃-olefin.); 3.48 (s,3H,CH₃-O); 4.25 (d J = 6 Hz,1H,H-11); 5.04 (s,1H,H-olefin.); 5.38 (s,1H,H-olefin.); 7.17 (d J = 8.5 Hz,2H,H-aromat.); 7.36 (d J = 8.5 Hz,2H,H-aromat.);

10 Beispiel 4

17-Cyanomethyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estadien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 3 g 17-Cyanomethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol 1,5 g der gewünschten Verbindung erhalten.

15 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 0.6 ppm (s,3H,H-18); 2.14 (s,3H,CH₃-olefin.); 4.44 (d J = 6 Hz,1H,H-11); 5.07 (s,1H,H-olefin.); 5.38 (s,1H,H-olefin.); 5.79 (s,1H,H-4); 7.13 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.); 7.41 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.);

IR (KBr): 2260 cm⁻¹ Nitril

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

20 a) Unter Schutzgas werden 5 g der unter Beispiel 3 Vorschrift a) dargestellten Verbindung in 100 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 15 g Kaliumcyanid in 33 ml Wasser versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf 50°C erwärmt, dann auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester und Hexan chromatographiert. Es werden 4 g 17-Cyanomethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißer Schaum erhalten.

25 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 0.52 ppm (s,3H,H-18); 2.13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4.32 (d J = 6.5 Hz,1H,H-11); 5.04 (s,1H,H-olefin.); 5.39 (s,1H,H-olefin.); 7.15 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.); 7.39 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.);

IR (KBr): 2250 cm⁻¹ Nitril

30

Beispiel 5

17-(Prop-1-inyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estadien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 2.5 g 17-(Prop-1-inyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol 1,36 g der gewünschten Verbindung erhalten.

35 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 0.52 ppm (s,3H,H-18); 1.77 (s,3H,H-22); 2.13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4.43 (d J = 6.5 Hz,1H,H-11); 5.05 (s,1H,H-olefin.); 5.37 (s,1H,H-olefin.); 5.78 (s,1H,H-4); 7.13 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.); 7.4 (d J = 8 Hz,2H,H-aromat.);

40 Die Darstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

a) 150 ml absolutes Tetrahydrofuran werden durch 30minütiges Einleiten bei 0°C mit Methylacetylen gesättigt. Anschließend tropft man bei einer Temperatur zwischen 0 - 5°C 19 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu, röhrt nach Zugabe 15 Minuten nach und gibt dann langsam eine Lösung von 3 g des unter Beispiel 2 b) erhaltenen Ketons in 25 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden nachgerührt, auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Den Rückstand chromatographiert man mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) und erhält 2,73 g 17-(Prop-1-inyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißen Schaum.

45 50 IR (KBr): 2240 cm⁻¹ Dreifachbindung

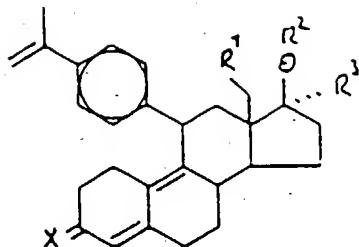
Patentansprüche

55

1: 11 β -(4-isopropenylphenyl)-estra-4,9-diene der allgemeinen Formel I

60

65



(I)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung N ~ OH.

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acyrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, -(CH₂)_n-CH₂Z, -CH = CH-(CH₂)_mZ oder -C = C-Y mit n = 0 bis 5 und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acyrest bedeutet, stehen.

2. 11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(prop-1-nyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-methoxymethyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-cyanomethyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(3-hydroxyprop-1(Z)enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(4-hydroxybut-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(prop-1-nyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

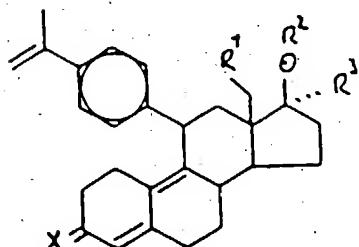
11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(4-hydroxybut-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

40

45

50

55

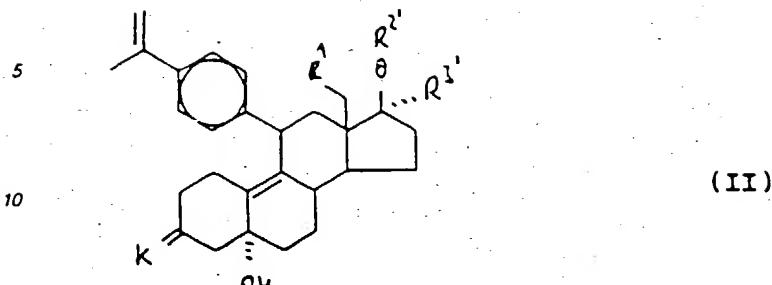
60

65

worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung N ~ OH.

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acyrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, -(CH₂)_n-CH₂Z, -CH = CH-(CH₂)_mZ oder -C = C-Y mit n = 0 bis 5 und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acyrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, K eine sauer hydrolysierbare Ketoschutzgruppe bedeutet, R² und R³ die gleiche Bedeutung haben wie R² und R³, wobei vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind, der Einwirkung eines sauren Agens, das zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) und zur selektiven Abspaltung der 5 α -Hydroxygruppe unter gleichzeitiger Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung befähigt ist, unterwirft und gegebenenfalls freie Hydroxygruppen in 17-Stellung und/oder in R³ verestert oder freie Hydroxygruppen in R³ verethert.

4. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 und 2.

5. Verwendung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 73 0078

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	WO-A-8 303 039 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche; Seite 18; Seite 45, Beispiel 39 *	1-5	C 07 J 1/00 C 07 J 41/00 A 61 K 31/565
A	FR-A-2 377 418 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1-5	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)			
C 07 J 1/00 C 07 J 41/00			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchen von DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 29-10-1987	Prüfer HENRY J.C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		E : altes Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		B : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument	
O : nichtschriftliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			